WERNER - SYNDROM

(Literaturübersicht und Beschreibung eines Falles)

OTTI RUBENSDÖRFFER

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546019_0004

Aus der Nervenklinik der Universität München
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. M. Kaess

W E R N E R - S Y N D R O M

(Literaturübersicht und Beschreibung eines Falles)

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und der HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Otti Rubensdörffer
aus Pforzheim

München 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Frick
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Kaess
Dekan: Prof. Dr. Kiese
Tag der mündlichen Prüfung: 11. Juli 1967

I N H A L T

Seite

Definition 1
Geschichte 1
Symptomatologie 3

I. Äußere Erscheinung

1. praeseniler Habitus 3
2. Hauterscheinungen 3
3. Augenveränderungen 4

II. Endokrine Störungen

1. Hypophyse 5
2. Hypogonadismus 7
3. Zuckerstoffwechsel 8
4. Calciumstoffwechsel 9
5. Schilddrüse 10
6. Nebennierenrinde 11

III. Psychisches Verhalten und Psychopathologie und neurologischer Befund 12

Röntgenbefunde 13
Laborbefunde 14

Verlauf
Elektromyographische Befunde 15
Histologie und Pathologie 15
Vorkommen von Tumoren 17
Ätiologie und Pathogenese 19

1. Endokrine Faktoren 19
2. Erbfaktoren 19
3. Neuerer Stand 20

Seite

4. Weitere Hypothesen 21

Die Differentialdiagnose 22

1. Rothmund-Syndrom 22
2. Diffuse Sklerodermie 22
3. Progeria Hutchinson-Gilford 23
4. Dystrophia myotonica 24

Therapie und Prognose 25

Vergleich der Alterserscheinungen beim Werner-Syndrom mit den Veränderungen beim normalen Altersprozeß . . . 27

1. Tumoren 27
2. Hauterscheinungen 27
3. Katarakt 28
4. Osteoporose 29
5. Diabetes melitus 29
6. Schilddrüse 30

II. Teil

Fallbeschreibung 31

Anamnese 32
Befund 32
Verlauf 37

Kurze Zusammenfassung 37

Abbildungen

Literaturnachweis 39

D A S W E R N E R - S Y N D R O M

D e f i n i t i o n:

Das Werner-Syndrom ist eine frühzeitige Alterserscheinung, die mit Hautatrophie, verbunden mit Hyperkeratosen und Ulcera, juveniler Katarakt und endokrinen Störungen einhergeht. Die Erkrankung tritt familiär gehäuft auf.

G e s c h i c h t e:

1904 wurde die Krankheit zum ersten Male von dem Kieler Doktoranden Otto W e r n e r an 4 Geschwistern beobachtet und beschrieben. Der Titel lautete: " K a t a r a k t i n V e r b i n d u n g m i t S k l e r o d e r m i e ". Das Syndrom wurde zwar zuerst zur Sklerodermie eingeordnet; das histologische Bild zeigte jedoch erhebliche Unterschiede. Später kamen noch endokrine Störungen, wie z.B. Hypogonadismus, Osteoporose, Hyperglykämie zu den von Werner genannten Erscheinungen hinzu. Von verschiedenen Autoren wurde es als P r o g e r i a a d u l t o r u m bezeichnet. Lange Zeit unterschied man nicht zwischen R o t h m u n d - und W e r n e r - S y n d r o m. Der Münchner Ophtalmologe Rothmund hatte 1868 ein ähnliches Krankheitsbild an 3 Patienten im kleinen Walsertal beschrieben. 1934 berichteten O p p e n h e i m e r und K u g e l, als erste Amerikaner über das Werner-Syndrom. Hier wird das erste Mal erwähnt, daß es sich in den Fällen von Werner und Rothmund um 2 verschiedene Erscheinungsbilder handelt. In jüngerer Zeit hat G r e i t h e r eine genaue Differentialdiagnose der beiden Krankheitssyndrome aufgestellt. 1945 publizierte T h a n n h a u s e r eine Übersicht über 70 vorhandene Fälle. Zum ersten Mal wies er auf die histologischen Unterschiede hin. Er bezeichnete das Werner-Syndrom als "erbliche Hautatrophie mit Ulcera" und das Rothmund-Syndrom als "erbliche Haut-

atrophie mit Teleangiektasien". Auf andere Weise unterschied M a e d e r im Jahre 1949 das Werner-Syndrom als "Katarakt und Hautaffektionen vom Typ der Sklerodermie" vom Rothmund-Syndrom als "Katarakt und Hauptaffektionen vom Typ der Poikilodermie". Über die erste A u t o p s i e eines Falles von Werner-Syndrom wird 1941 von Oppenheimer und Kugel berichtet. Sie fanden Adenome der Thyreoidea und Nebenniere, hyperaktive Parathyreoidea und normale Hypophyse. Erst 1956 folgt von P e r l o f f und P h e l p s der Bericht einer zweiten Autopsie, 1959 von B o y d und G r a n t, die auch über genauere biochemische Untersuchungen schrieben. 1953 machte B e n e d e t t i (Schweiz) eine psychopathologische Studie.

1960 untersuchten F i e l d und L o u b e den Zuckerstoffwechsel beim Werner-Syndrom.

In Deutschland veröffentlichten im April 1963 K n o t h, B a e t h k e und H o f f m a n n eine Aufstellung über etwa 100 typische Fälle von Werner-Syndrom, zusammengetragen aus allen Teilen der Welt.

Sie berichten über gestörte Schilddrüsenfunktionen und eine histologische Differentialdiagnose zwischen Rothmund- und Werner-Syndrom.

Im Juni 1963 publizierte P e t r o h e l o s in Amerika unabhängig davon eine Übersicht über die vorhandenen Fälle des Schrifttums. Auf dem Gebiete der Elektromyographie haben jetzt 1965 K o h r e r und D o e p f m e r Befunde erhoben.

SYMPTOMATOLOGIE DES WERNER-SYNDROMS

I) ÄUSSERE ERSCHEINUNG

1. p r a e s e n i l e r H a b i t u s

Der Schwund der Fettpolster und Muskulatur führt zu dünnen Extremitäten bei verhältnismäßig s t ä m m i g e m R u m p f. Es besteht eine Neigung zu K l e i n w u c h s, Ernährungs- und Grundumsatzstörungen. Die Patienten besitzen oft ein sogenanntes R a u b v o g e l g e s i c h t mit spitzer Nase, wobei seltener die Mimik beeinträchtigt ist (masque sclérodermique) und Mikrostomie besteht; es wurde auch ein sogenanntes Mondgesicht beobachtet ähnlich wie es beim Morbus Cushing auftritt. Bei der Hälfte der Patienten bestehen S t i m m - v e r ä n d e r u n g e n, die sich in zu hoher und heiserer Stimme äußern. Als Ursache wurden Atrophie, Stimmbandleukoplakien, chronische Laryngitis und Gefäßinjektion gefunden. Die H a a r e e r g r a u e n f r ü h und fallen vorzeitig aus. Negroide Behaarung und fehlende Körperbehaarung wurden beschrieben, Zahnveränderungen und -anomalien treten auf. Die Finger sind oft sklerodaktylieartig und häufig kommen Fußdeformitäten, wie Hohlfuß, Hallux valgus usw. vor. Im Ganzen ist der Habitus einerseits praesenil, in Bezug auf die Geschlechtsmerkmale jedoch eher infantil. Diese gemeinsamen Merkmale bewirken, daß sich die Patienten ziemlich ähnlich sehen; auch die geschlechtliche Kennzeichen treten in den Hintergrund.

2. H a u t e r s c h e i n u n g e n

Das Auffälligste ist eine s t r a f f e S k l e r a t r o - p h i e, die vor allem die Extremitäten und das Gesicht befällt und den Rumpf erscheinungsfrei läßt. Dabei besteht eine

Neigung zu u m s c h r i e b e n e n H y p e r k e r a t o s e n an den druckexponierten Stellen, wie z.B. Fußsohlen (manchmal warzige Plantarhyperkeratosen). Über vorspringenden Knochen und Sehnen ist die Haut dünn und gespannt, so daß sogar Kontrakturen auftreten können; sie läßt sich nicht abheben oder verschieben und schuppt gelegentlich fein. Die Hauterscheinungen sind makroskopisch sklerodermieartig, jedoch mikroskopisch unterscheiden sie sich wesentlich von der Sklerodermie. Während der Rumpf frei bleibt, befallen sie vor allem die Extremitäten. Bevorzugt sind die Malleolen, Achillessehne, Tarsus, Zehen, Ellenbogen, d.h. überall, wo die Unterhautfettschicht fehlt. Fleckförmige Pigmentverschiebungen und Teleangiektasien sind nicht die Regel. Es kommt kein retikuliertes Aussehen vor. Mit der Zeit treten t o r p i d e U l c e r a auf (in 1/3 der Fälle) an den Stellen, die besonders dem Druck ausgesetzt sind. Störungen und Schwund der Hautanhangsgebilde sind zu beobachten. Frühzeitiges Ergrauen und Ausfallen der Haare (vorzeitige Alopecie), Nagelveränderungen, wie Atrophie und Aplasie und Schweißdrüsenfunktionsstörungen.

3. A u g e n v e r ä n d e r u n g e n

Die juvenile Katarakt beginnt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, um sich dann langsam, aber fortschreitend weiter zu entwickeln. Sie tritt subjektiv oft später als die anderen Symptome auf und kann in Ausnahmefällen erst im 5. Lebensjahrzehnt Beschwerden verursachen. Trübungen können schon früher mit der Spaltlampe diagnostiziert werden. (Knoth).

Die Trübungen sind beidseitig, treten jedoch oft im Abstand von einigen Jahren auf, befinden sich meist f l ä c h e n h a f t - seltener p u n k t f ö r m i g - a u s g e b r e i t e t, vorwiegend in Polnähe, a n d e r h i n t e r e n R i n d e. (Bei der endokrinen Katarakt, mit der die Katarakt

des Werner-Syndroms oft verglichen wurde, findet man subkapsuläre Trübungen, die später mehr streifenförmig werden um manchmal in Totalkatarakt überzugehen). Sie können im weiteren Verlauf auf den Kern übergreifen. Es wurden aber auch schon Trübungen der Vorderrinde und Vacuolenbildungen beschrieben. Der Augenhintergrund weist oft arteriosklerotische Veränderungen auf. Die Trübungen können zur völligen Erblindung führen und machen oft eine Operation notwendig. Außerdem wurden Keratitis bullosa (meist nach weit zurückliegender Staroperation), Retina-Veränderungen, Maculadegeneration, retinitis pigmentosa, blaue Skleren und Teleangiektasien der Iris beschrieben. Juvenile Katarakte wurden häufig bei Dermatosen (cataracta syndermatotica, die man durch die ektodermale Herkunft der Linse zu erklären sucht, denn Haut und Linse besitzen ein ähnliches Antigenmuster)wie Sklerodermie, Poikilodermie und Neurodermitis beobachtet. Heute wird es als fraglich dahingestellt, ob es sich nicht bei der Katarakt der Sklerodermie in Wirklichkeit um ein Werner-Syndrom handelte. Die Trübungen bei der Neurodermitis sollen nach einigen Autoren in der Vorderrinde liegen. Da die Angaben über die Beschaffenheit des Stars beim Werner-Syndrom variieren, kann man ihn noch nicht genau einordnen.

II) ENDOKRINE STÖRUNGEN

1. H y p o p h y s e

Da vieles, wie z.B. Kleinwuchs, Hypogonadismus, spärliche Behaarung, Pigmentanomalien, Mondgesicht, psychische Störungen, auf die Hypophyse, die dem endokrinen System übergeordnet ist, hinwies, wurde sie wiederholt untersucht. Aber man fand im R ö n t g e n b i l d keinerlei Hinweise auf eine Veränderung, nur in einigen Fällen eine Verkleinerung der sella turcica. Auch bei der A u t o p s i e kam man zu keinem

anderen Ergebnis. B o y d und G r a n t fanden eine normale Hypophyse, obwohl diese im klinischen Bild funktionelle Störungen gezeigt hatte. V a l e r o und G e l l e i fanden ein stecknadelkopfgroßes chromophobes Adenom des Hypophysenvorderlappens, was selten zu sein scheint.

Eine k l i n i s c h e F u n k t i o n s p r ü f u n g wurde von Knoth und Mitarbeitern bei ihrer Patientin ausgeführt:

1. Gonadotropinausscheidung normal:
   (16 Mäuseeinheiten/l)

2. Hormonjodbelastungsversuch:
   Beim Schilddrüsensuppressionstest wurde 10 Tage lang mit Thybon-R belastet. Dabei zeigte sich ein Speicherungsabfall für radioaktives Jod in der Schilddrüse. Das bedeutet ein normales Funktionieren des Reglerkreises zwischen Schilddrüse und Hypophyse. Diese reagierte sofort auf das vermehrt zugeführte Schilddrüsenhormon mit Drosselung der Ausscheidung von thyreotropem Hormon.

3. Die N e b e n n i e r e n - F u n k t i o n war normal (Corticoide 7,6 mg/die), das weist auf eine normale ACTH-Ausscheidung.

   Beim ACTH - Schnell - Test (Thorn-Test) mit 25 IE im. erfolgte ein Abfall der Eosinophilen um mehr als 50% nach 8 Stunden. (Bei einem zweiten Test, 3 Wochen später, ergab sich ein kontinuierlicher Anstieg der Eosinophilen bei Erhöhung der Korticoide und 17 / Ketosteroide im Harn).

Untersuchungen von Boyd und Grant:

ACTH - Stimulations - Test

Dauer 6 Tage, einschließlich 2 "Ruhe"-Tagen am Anfang, denen dann 4 Tage mit 20 mg ACTH i.m. täglich folgten. Der 24-Stunden/Urin wurde auf 17-S-Ketosteroide und 17 - "ketogenic" -

Steroide mit der Norymberski - Methode untersucht. Dabei ergaben sich nach anfänglich niedrigem Spiegel hohe Werte von "Ketogenic" - Steroiden und Ketosteroiden (18-19). Das Urinvolumen des Patienten, das sonst sehr gering war, stieg bei ACTH - Applikation (später auch bei Cortison) beträchtlich an. Das Serum - Natrium war ebenfalls gesteigert. Die Erhöhung der Ketosteroide und des Urin - Volumens bei ACTH weisen auf eine H y p o p h y s e n i n s u f f i z i e n z hin. Diese Feststellung wird noch unterstützt durch den niedrigen Gonadotropinspiegel (4 Mäuseeinheiten / 24 Std.) Der Hypopituitarismus war begleitet von einer Nebennierenhypoplasie, wie sich aus weiteren Untersuchungen, z.B. aus dem Anstieg des Urin-Volumens und der 17 - Ketosteroide bei Cortisonacetat ergab.

2. H y p o g o n a d i s m u s

Es besteht eine Neigung zu genitaler Hypoplasie der inneren wie der äußeren Organe, und die Pubertät setzt spät ein; Angaben dieser Art sind sehr häufig. Bei weiblichen Patienten führt die o v a r i e l l e U n t e r f u n k t i o n zu verspäteter Menarche oder Amenorrhoe (regelrechte Menstruation nur in 3 Fällen), oft Sterilität und verfrühte Menopause. Die Mammae sind häufig unterentwickelt. Die Geschlechtsbehaarung ist spärlich. Die Patientin von Knoth hatte verminderte Östrogenwerte, die auf ein kleincystisch degeneriertes Ovar zurückgeführt wurden.

Bei männlichen Patienten manchmal verspäteter Descensus der Testes, oder Kryptorchismus, verminderte Libido und Potenz (oft erst im Laufe der Krankheit), häufig Sterilität und sehr häufig V e r m i n d e r u n g der 17 - K e t o s t e r o i d e, seltener breites Becken, Gynäkomastie,

weiblicher Behaarungstyp und feminine Fettverteilung.

Manche Patienten zeigen jedoch keinerlei Zeichen einer Gonadendysgenesie. Sterilität scheint nicht die Regel zu sein, noch Infertilität. So hat z.B. die Patientin von I r w i n und W a r d 6 lebende Kinder nach 8 Schwangerschaften. Unser Patient hat 5 Kinder. Es wird aber auch über gehäufte Fehlgeburten berichtet.

3. Z u c k e r s t o f f w e c h s e l

In 20% wurde ein Diabetes mellitus beobachtet ohne die Fälle mit abnormen Glucosetoleranztest (Irwin und Ward). Es wird aber auch über eine flache Blutzuckerkurve nach oraler Glucosebehandlung berichtet. Der Diabetes ist meist leicht, und es besteht keine Ketoseneigung (Eine Ketose wird von Oppenheimer und Kugel 1934 berichtet). Bei Knoth und Mitarbeitern war die Zuckerausscheidung / die zwischen 4,7 g und 20,4 g. Die Untersuchungen auf Aceton- und Acetessigsäure verliefen immer negativ. Der Diabetes ist insulinrefraktär. Ebenso trifft das beim hypophysären Diabetes zu. Beispielsweise bei Akromegalie tritt ein Diabetes auf, der durch das STH bedingt ist, das bei der Glucose-Oxydation die Hexokinase hemmt. Boyd und Grant fanden bei ihrem Patienten mit Hypophyseninsuffizienz einen relativ niedrigen Wert beim Glucosetoleranztest. F i e l d und L o u b e beobachteten 2 Fälle mit Diabetes und stellten fest, daß von 30 früher beschriebenen Fällen 19 mit Diabetes behaftet waren. Sie stellten die Characteristica des Diabetes beim Werner-Syndrom folgendermaßen zusammen:

Milder Diabetes (Nüchternblutzucker normal),
keine Ketose,
Insulinrefraktär,
Ansprechbarkeit durch Orinase. (Sulfonylharnstoffverbindung, die das Vorhandensein von Insulin voraussetzt und nur die biologisch inaktiven Bindungen

des Insulins im Pankreas und von Plasma-Eiweiß lockert.)

Die Diabetes - Characteristica sind sehr ähnlich dem "post-menopausal female Diabetes" und dem "Lipoatrophic Diabetes" (bei letzterem sind vom Fettgewebsschwund nicht nur die Extremitäten betroffen, sondern auch der Stamm). Die Patienten mit "Lipoatrophic Diabetes" haben Lipämie und Hypercholesterinämie. In einem Fall von Field und Loube wurde eine Lipämie gefunden, Hypercholesterinämie in beiden Fällen, sowie in einigen Fällen der Literatur. Aber da dies oft bei Diabetes gefunden wird, ist es zweifelhaft, ob dadurch eine Korrelation zwischen Werner-Syndrom und Lipoatrophic Diabetes" besteht. Das Fehlen der Fettdepots wird als Ursache für diesen angeführt: Der Zucker kann nicht mehr in Fett umgewandelt werden. Eine Folge wäre die Insulin- refraktäre Hyperglykämie, da Insulin keinen Einfluß mehr auf die Umwandlung von Glucose in Fett hat. Das würde auch, nach Ansicht von Field und Loube die fehlende Ketose erklären.

4. Ca - S t o f f w e c h s e l

Der Ca-Spiegel und die Ca-Ausscheidung sind oft erhöht. Neben der Osteoporose treten lokalisierte K a l k a b l a g e r u n g e n auf, die jedoch in keinem erkennbaren Verhältnis zur ersteren stehen. So tritt z.B. eine frühzeitige Arteriosklerose ein und es entstehen Kalkablagerungen in Niere, Haut und Ligamenten; sogar Phlebolithen können sich bilden. Der Hamilton-Schwartz-Test war bei Winer, Oppenheimer und Kugel in einigen Fällen positiv (Hyperaktivität der Parathyreoidea). Aber alle weiteren Beobachtungen konnten das Vorliegen eines primären Hyperparathreoidismus nicht bestätigen, trotz erhöhter alkal. Phosphatase, die in einigen Fällen auftraten. Ebenso soll in vereinzelten Fällen eine Unterfunktion der Parathyreoidea vorgelegen haben und

Besserungen mit AT 10 erzielt worden sein. Eine nephrogene Störung des Mineralhaushaltes konnte nicht nachgewiesen werden. Deshalb sieht man in der frühzeitigen Osteoporose einen "abiotrophen" Vorgang.

5. Schilddrüse

In einem Teil der Fälle wurde eine Schilddrüsenvergrößerung beobachtet, manchmal verbunden mit Exophthalmus, eine Knotenstruma lag in etwa 10% der beschriebenen Fälle vor, andere fanden jedoch Atrophie und Hypothyreose. Ebenso wurden Grundumsatzstörungen gefunden, bei vielen zwischen -32% und +67% schwankend. Oft jedoch ist die Schilddrüse völlig normal. Knoth und Mitarbeiter nahmen in ihrem Fall genauere Untersuchungen der Thyreoidea vor. Bei der 28-jährigen Patientin von Knoth, Baethke und Hoffmann entsprach einem Grundsatz von +34% ein erhöhter Radiojodumsatz in der Schilddrüse. Auch der 48-Stundenwert des PBJ (eiweißgebundenen Serumjods) war erhöht (2,6% der verabreichten Dosis/l, normal 0,-0,25%). Da aber, wie oben erwähnt, der Reglerkreis zwischen Schilddrüse und Hypophyse normal funktionierte, konnte eine Hyperthyreose mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Bei exogener Zufuhr von thyreotropem Hormon, konnte die Schilddrüsenfunktion nicht weiter gesteigert werden. Die Schilddrüse war also normalerweise schon an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit. Der Serumsspiegel des anorganischen Jods betrug 2,4 gamma %, wie es sonst nur bei älteren Menschen vorkommen soll. Die Menge des eiweißgebundenen Jods (PBJ) war auf die Hälfte reduziert. Dabei war besonders das BEJ (-butonal extrahierbares organisches Jod) vermindert, das für die Hormonwirkung verantwortlich ist. Knoth, Baethke und Hoffmann schlossen daraus das Vorliegen einer Jodfehlverwertung und auch eine quantitativ zu niedrige Schilddrüsenfunktion.

6. Die Nebennierenrinde

Die Nebennierenrinde wies bisher noch keine wesentlichen Störungen auf. Kleine Nebennierenrindenadenome sind Einzelfälle und werden auch sonst bei Sektionen gefunden.

Untersuchungen von Knoth, Baethke und Hoffmann: Corticoide (bestimmt als Porter-Silber-Chromogene, Methode modifiziert nach Reddy) normal. Neutral 17-Ketosteriode (Zimmermann-reaktion) an der unteren Grenze der Norm. ACTH-Test zeigte normale Funktion der NNR.

Untersuchungen von Boyd und Grant:

"Cortison-Utilisations"-Test: Zeitl. wie der ACTH-Test durchgeführt. 4 Tage tägl. 25 mg Cortison-Acetat.

Das gleiche wurde mit Compound-S, das als Vorstufe des Hydrocortisons angesehen wird), durchgeführt. Die Erhöhung der Ketosteroide war beim "Cortison-Utilisationstest" geringer als erwartet, jedoch viel höher als bei Compound-S-Applikation. Die Diurese wurde nur durch Cortisonacetat, nicht durch Compound-S gefördert. Es lag eine Nebennierenhypoplasie vor. Bauer und Conn fanden nach ACTH und Cortison einen höheren Anstieg der "17-Ketogenic Steroide" als der 17-Ketosteroide. Sie schlossen daraus eine Insuffizienz der Leber, die nicht mehr in der Lage sei, das Hydrocortison abzubauen. Nach Ansicht von Boyd und Grant müßte jedoch der Anstieg der "17-Ketogenic-Steroide" bei einer Leberinsuffizienz höher sein.

Die endokrinen Störungen sind die ersten Erscheinungen beim Werner-Syndrom, wenn sie auch meistens nicht zuerst wahrgenommen werden. Sie sind so vielseitig (Oppenheimer und Kugel sprachen von einer pluriglandulären Insuffizienz), so daß man die Störung bei einem übergeordneten Organ, der Hypophyse, suchte. Aber weder bei der Hypophyse noch bei anderen Drüsen

mit innerer Sekretion konnte eine klinische Funktionsprüfung einen manifesten Beweis erbringen.

III) PSYCHISCHES VERHALTEN UND PSYCHOPATHOLOGIE

Dem psychischen Verhalten beim Werner-Syndrom wurde erst in letzter Zeit mehr Beachtung geschenkt. Benedetti berichtet von eingehenden psychopathologischen Studien an seinem Patienten. Er stellte eine psychische Infantilität fest, die von emotioneller Unreife und unerwachter Sexualität begleitet war. Die seelische Grundhaltung des Patienten war passiv. Er befand sich in einem "apathischen Dauerzustand, der nur durch kurze Verstimmungen unterbrochen wurde". Daß die Gleichgültigkeit nicht psychoreaktiv durch die zunehmende Blindheit bedingt war, konnte man daraus sehen, daß die Antriebslosigkeit auch nach einer Staroperation bestand. Beim Panhypopituitarismus tritt eine Antriebsarmut, Gleichgültigkeit und Verstumpfung auf: endokrines Psychosyndrom bei Hypophyseninsuffizienz (Sheehan) nach Bleuler. Beim Cushing-Syndrom findet man u.a. auch Stimmungsschwankungen, Apathien und Verstimmungen. Während der Durst- und Eßtrieb bei Benedettis Patient gestört waren und der Geschlechtstrieb fehlte, waren die übrigen Fundamentaltriebe und Reflexe wie Schlaf- und Stuhlgang unbeeinträchtigt. Derartige Anzeichen beobachtete man bei Psychosen und Oligophrenien und bei Läsionen des Zwischenhirn-hypophysären Gebietes. Nahrungstriebstörungen, z.B. können bei Tumoren oder Traumen des Zwischenhirns auftreten. Störungen des Durst- und Eßtriebes findet man so beim Diabetes insipidus, bei Akromegalie Heißhunger und Durst. Auch die Fettsucht hat häufig ihre Ursache in einem Versagen des Hypothalamus, in dem sich vermutlich ein Sättigungs- und Hungerzentrum befinden. Benedetti sah in den psychischen Störungen beim Werner-Syndrom eine Unterstützung der Annahme, daß eine hypophysär- diencephale Stö-

rung vorliege, wofür man auch bei den körperlichen Symptomen, wie Kleinwuchs, Infantilismus und niedriger Grundumsatz Anhaltspunkte zu finden glaubte. Es wäre andererseits möglich, erwähnte er, daß die endokrinen Symptome sekundär die psychoreaktiven Symptome hervorrufen. Auch die Patienten von Rohrer und Doempfmer wiesen ähnliche psychische Erscheinungen auf. Es wurden außerdem zurückgebliebene geistige Entwicklung, Intelligenzdefekte und Gedächtnisverlust beschrieben.

NEUROLOISCHER BEFUND

D i e R e f l e x e sind relativ lebhaft, meist unauffällig, sie können auch einmal abgeschwächt oder aufgehoben sein, Keine pathologischen Reflexe, Keine Hirnnervenausfälle. Lokale Sensibilitätseinschränkungen wurden festgestellt. Greither fand im Bereich der Hautveränderungen eine Überempfindlichkeit für Berührung und Schmerz. Die grobe Kraft war kaum verändert.

RÖNTGENBEFUNDE

Im Röntgenbild ließen sich O s t e o p o r o s e, besonders an Händen und Füßen feststellen. Relativ oft kommt eine Hyperostosis frontalis interna vor. (Diese bildet zusammen mit Fettsucht und Virilismus das Morgagni-Stewart-Morelli-Syndrom, ist oft verbunden mit Hypertension, Diabetes, Degenerationszeichen und Psychopathie und tritt bei Frauen meist nach dem 40. Lebensjahr auf.) Verschiedenartige Verkalkungen, besonders in den unteren Extremitäten wurden beobachtet. Neben Gefäßverkalkungen kommen auch Verkalkungen der Herzklappen und Coronarien vor. Osteoarthritis und Spondylosis deformans wurden erwähnt.

LABORBEFUNDE

Die häufigsten Veränderungen sind Erhöhungen des Calciumspiegels, Diabetes mellitus, bzw. verminderte Glucosetoleranz, Verminderung der 17 - Ketosteroide.

Im Falle von Boyd und Grant, die genaue biochemische Untersuchungen machten, ergab sich eine höhere Ausscheidung von Taurin, Leucin und Tyrosin im Urin. (Taurin ist das Dekarboxylierungsprodukt der Cysteinsäure, die beim Cystinabbau entsteht). Bei Leberkrankheiten findet man auch Aminoacidurie (nicht Taurin), aber nur in ganz schweren Fällen.

Das Serumalbumin war leicht reduziert im Fall von Boyd und Grant, was ebenfalls auf die Leber aufmerksam zu machen scheint. Auch im Alter findet sich ein Absinken des Albumins.

Das erhöhte Kreatin bei fast normalen Kreatinin ist wahrscheinlich ein Ausdruck des Muskelabbaus.

V E R L A U F D E S W E R N E R - S Y N D R O M S

Die Geburt und Kindheit verlaufen normal. Die ersten Beschwerden treten meist im 2. bis 3. Lebensjahrzehnt auf. Frühere Symptome sind endokrinologischer Natur und werden oft nicht beachtet. Die Patienten bleiben in der Entwicklung zurück und die Pubertät ist verzögert. Später kommen Ergrauen der Haare, Hautveränderungen, die sich zu torpiden Ulcera entwickeln können, und Linsentrübungen hinzu. In einigen Fällen traten diese sogar bereits im 5. Lebensjahrzehnt subjektiv in Erscheinung. Im Gegensatz zur Regel machten sich im Fall W e r n e r jedoch die Augenveränderungen vor den Hauterscheinungen bemerkbar. Das Werner-Syndrom entwickelt sich langsam, aber stetig fortschreitend über Jahre hinaus.

E L E K T R O M Y O G R A P H I S C H E B E F U N D E

H. R o h r e r und R. D o e p f m e r haben als erste elektromyographische Untersuchungen beim Werner-Syndrom gemacht. Es handelt sich um zwei Fälle, bei denen im EMG an den unteren Extremitäten eine Verkürzung der mittleren Aktionspotentialdauer festgestellt werden konnte. An den oberen Extremitäten war es noch im Bereich der Norm (Verminderung bis 15%). Verminderungen des Aktionspotentials treten bei unspezifischen Myopathien (oder auf Grund der Muskelbiopsie vacuoläre Myopathie genannt) auf und sind bisher bei den verschiedensten Krankheiten festgestellt worden, z.B. bei Rheuma, Carcinom, Erythematodes und endokrinen Störungen. Während die Muskelbiopsie einen Ausschnitt der Morphologie gibt, zeigt uns das EMG eine Übersicht über funktionelle Veränderungen wie z.B. eine latente Tonusvermehrung. Leider konnten wegen der schlechten Heilungstendenzen Muskelbiopsien nicht durchgeführt werden.

H I S T O L O G I E U N D P A T H O L O G I S C H E A N A T O M I E

Genauere Untersuchungen wurden in letzter Zeit auf dem Gebiet der Histologie gemacht. Hier sind besonders S m i t h, W i n e r und M a r t e l und K n o t h, B a e t h k e und H o f f m a n n zu nennen.

Das Wesentliche ist eine Verschmälerung und Atrophie aller Cutisschichten.

Die Epidermis ist abgeflacht und verdünnt. Sie wirkt profilarm und atrophisch.

Das Corium ist zusammengedrängt und fast papillenlos. Die Subepidermalzone erweist sich strukturarm und sieht fast homogen aus. Das Kollagen ist unauffällig; Quellung,

Homogenisierung und Sklerose der kollagenen Fasern wie bei der Sklerodermie fehlen. Ebenso sind keine Lymphozyteninfiltrate vorhanden, die für Autoimmunkrankheiten typisch sind (Perloff und Phelps fanden um atrophische Haar-Follikel Leukozyteninfiltrate und Endarteriolen mit hyalinen Einlagerungen). Bei Elastica-Färbung sieht man, daß die elastischen Fasern, vermehrt durchflochten und verknotet, aber kürzer sind. Vermehrung und Vergrobung der elastischen Fasern, z.B. in der Media der Gefäße wurde bei alternden Menschen beobachtet. - Die Fasern reichen bis zur Epidermis; eine Schlußleiste ist wahrnehmbar; bei PAS schwache rötliche Grenzstreifen. S m i t h und Mitarbeiter fanden einen hohen Calciumgehalt der elastischen Fasern, zum Teil Niederschläge von Calcium. Sie verglichen mit dem Pseudoxynthoma elasticum.

Bei der Grund- und Zwischensubstanz ist elektronenoptisch eine große Menge granulierten durch Trypsin abdaubaren Materials nachzuweisen, das die kollagenen Fasern verdeckt. (Turnbridge). Knoth und Mitarbeiter stellten eine besonders geartete Altershaut mit straffer Atrophie, aber ohne senile Elastose fest und fanden atrophisch degenerative Veränderungen. Nach ihrer Ansicht liegt beim Werner-Syndrom ein vorzeitiger Involutionsprozeß vor, im Gegensatz zu ihrem histologischen Vergleich mit dem R o t h m u n d - S y n d r o m, dem eher eine Fehlbildung zu Grunde liegt. Es handelt sich dabei um vasculär-inflammatorische Vorgänge. Die Subepidermalzone weist die wesentlichsten Unterschiede auf, z.B. Teleangiektasien, perivasculäre Infiltritate, Melanin - tragende Makrophagen. Sie ist elasticafrei.

In der Muskulatur fand man Atrophie und fleckige Fibrose. Das Myocard zeigte braune Atrophie (Boyd und Grant).

Bei der O b d u k t i o n fiel Boyd und Grant eine allgemeine Mikrosplanchnie auf, wie sie auch im Alter häufig ist. In einigen Fällen fand man Hypolasie und Atrophie der Hoden und

Prostata (Oppenheimer und Kugel, Boyd und Grant), Atrophie der Ovarien, fortgeschrittene Arteriosklerose und arteriosklerotische Herzveränderungen. Das Auftreten von bösartigen Tumoren war auffällig. (Petrohelos)

Die endokrinen Drüsen wiesen keine speziellen histologischen Veränderungen auf.

Oppenheimer und Kugel fanden bei der ersten Sektion eines Falles von Werner-Syndrom 1941 eine normale Hypophyse, Adenome der Nebenniere und Schilddrüse und hyperaktive Parathyreoidea. Nebennierenadenome werden oft auch bei anderen Sektionen gefunden. Boyd und Grant stellten bei der Obduktion eine normale Hypophyse fest, die jedoch klinisch eine Funktionsstörung aufgewiesen hatte.

D A S V O R K O M M E N V O N T U M O R E N B E I M W E R N E R - S Y N D R O M

In der letzten Zeit wurde gehäuft das Auftreten von Tumoren beim Werner-Syndrom beschrieben. Dabei handelt es sich vorwiegend um bösartige Tumoren, die die Prognose verschlechtern. (Das Vorkommen von malignen Tumoren ist z.B. bei der Dermatomyositis-Poikilodermie evident und länger bekannt). Es wird die Frage aufgeworfen, ob dieses Phänomen eine Folge oder Charakteristik der frühzeitigen Alterung beim Werner-Syndrom darstellt, die für dieses Krankheitsbild typisch ist.

O p p e n h e i m e r und K u g e l beschrieben bei ihren Fällen ein primäres Hepatom und ein Fibrosarkom und, durch Autopsie nachgewiesen, eine kleine atrophische Schilddrüse mit Adenomen, ein Adenom der Nebenniere und der Nebenschilddrüse. Müller und Anderson berichten von einem Myosarkom. Greither erwähnt die Neigung zu bösartigen Geschwülsten. Außerdem wurden Hämangiolipome des Rückenmarks, Osteosarkom der Orbita, Spindelzellsarkom, Melanosarkom, Mamma- und

Schilddrüsencarcinom beobachtet.

E.F. M o g e n s e beschrieb ein Meningiom der Konvexität der Hirnhemisphären. Der eigene Patient wies ebenfalls ein Meningiom und außerdem noch kleine Fibrome auf. 1956 errechneten Perloff und Phelps aus ca. 62 referierten Fällen, von denen 6 maligne Tumoren aufwiesen, eine Tumorrate von 9,7%, wobei Sarkome häufiger waren, während im Alter mehr Carcinome vorkommen. Nach K n o t h, B a e t h k e und H o f f m a n n beträgt die Tumorrate bis jetzt beim Werner-Syndrom 7%. Das scheint nicht nur in Anbetracht des physiologischen Alters der Patienten durchaus in den Grenzen der Norm zu liegen.

ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

1. Endokrine Faktoren

Die Ursachen für das Werner-Syndrom sind noch ungeklärt. Vieles deutete auf eine Störung auf endokrinem Gebiet. Fast jede inkretorische Drüse wurde schon verdächtigt und untersucht. Da die Ergebnisse so verschiedenartig waren, wurde man auf die Hypophyse hingewiesen, die ein den Drüsen übergeordnetes Organ darstellt. Auch Zwergwuchs und Pigmentverschiebungen, abnorme Körperbehaarung und Hypogonadismus trugen mit zu dem Verdacht bei. Es wurde mit anderen Hypophysenstörungen verglichen, z.B. Akromegalie, Anorexia nervosa, Cushing, bei denen auch Wachstums- und Ernährungsstörungen, sowie Diabetes und Infantilismus auftraten. Benedetti glaubte eine hypophysär- diencephale Ursache beim Werner-Syndrom durch seine psychopathologischen Befunde unterstützt. Manche Autoren beobachteten auch Sklerodermien bei Hypophysenstörungen.

Da die Funktionsprüfungen der Hypophyse jedoch bisher keine manifesten Beweise erbrachten, neigt man heute dazu, die endokrinen Störungen nur als Begleiterscheinungen aufzufassen.

2. Die Erbfaktoren

Das vermehrte familiäre Auftreten weist auf eine genetische Ursache hin. Werner nahm schon eine erbliche, fehlerhafte Anlage des ersten Keimblattes an, da es sich um vier erkrankte Geschwister handelte. Später machte man darauf aufmerksam, daß die Hypophyse ebenfalls aus diesem Keimblatt stammt. Oppenheimer und Kugel stellten fest, "that there ist something wrong with the germ plasm."

Der E r b g a n g ist noch ungeklärt. Bisher wurden 41 ausgebildete Fälle (ohne formes frustes), bei denen das Werner-Syndrom auftrat, von Knoth und Mitarbeitern gezählt. Sechsmal konnte in den insgesamt 16 Familien eine Blutverwandtschaft nachgewiesen werden. In weiteren 8 Einzelfällen konnte letztere ebenfalls festgestellt werden. Das alles deutet auf einen recessiven Erbgang, während andere Autoren auf Grund ihrer Fälle der Ansicht sind, daß es sich eher um eine unregelmäßige Dominanz handelt. Es liegt keine g e s c h l e c h t s g e b u n d e n e V e r e r b u n g vor, da 55% männliche Patienten noch im Bereich der Norm liegt.

3. N e u e r e r S t a n d

Heute neigt man eher dazu, einen erblichen Enzymdefekt anzunehmen. Auf Grund seiner Laboruntersuchungen in 3 Fällen ist P e t r o h e l o s der Ansicht, daß für die Pathogenese des Werner-Syndroms mit größter Wahrscheinlichkeit keine endokrinen Faktoren in Betracht kommen (Untersuchungen von Petrohelos: (normales Calcium, Ketosteroide weitgehend normal, 17 Hydroxysteroide nur in einem Fall vermindert, PBJ normal). Er macht einen erblichen Enzymdefekt dafür verantwortlich, der die Ursache für den frühzeitigen Eintritt des Alterns sein soll, und dessen Entdeckung mit zu der Lösung des Altersproblems schlechthin beitragen würde. B o y d und G r a n t nehmen ebenfalls einen Enzymdefekt an, der vorzeitige Alterserscheinungen macht. Bei ihrem Patienten lag zwar ein Hypopituitarismus, zusammen mit Unterfunktion der Nebenniere, auf Grund der biochemischen Untersuchungen vor. Sie wiesen jedoch darauf hin, daß das vielgestaltige Bild des Werner-Syndroms nicht allein auf eine endokrine Störung, Unterfunktion der Leber oder Niere zurückgeführt werden kann. Sie vermuten als

primäre Ursache einen erblichen Defekt bei der Synthese eines Enzymsystems, ein Defekt, der vielleicht heterozygot recessiv vererbt wird, und sie ziehen Vergleiche mit der Galaktosämie oder dem Morbus Wilson.

Die Variationen des Werner-Syndroms versuchen B o y d und G r a n t zu erklären durch die verschiedenen Grade der Insuffizienz von endokrinen und metabolischen Faktoren, die sich überlagern und dem daraus resultierenden gestörten Gleichgewicht.

Knoth und Mitarbeiter weisen an Hand ihrer Patientin auf geringe Östrogenwerte und gestörte Schilddrüsenfunktion hin. Sie betonen, daß diese Hormone für die Trophik der Körperzellen wichtig seien und darin vielleicht ein pathogenetischer Hinweis zu suchen ist.

4. W e i t e r e H y p o t h e s e n

S m i t h, W i n e r und M a r t e l sahen in einer Calciumstoffwechselstörung die primäre Ursache. E l l i s o n und P u g h machten eine renale Tubulusstörung, ähnlich wie bei der Cystinose oder dem Fanconi-Syndrom verantwortlich.

B a u e r und C o n n glaubten an eine Leberstörung, bei der die Leber nicht mehr in der Lage ist, Hydrocortison zu entgiften. Dieses übe dann einen antianabolen Effekt aus, der zu Symptomen, wie Zwergwuchs, Diabetes, Osteoporose und Atrophien führe. Aber Leberstörungen sind sonst beim Werner-Syndrom selten. Andere sahen in einer Störung des Eiweißanabolismus die Ursache.

D I E D I F F E R E N T I A L D I A G N O S E

gewinnt nur bei der Früherkennung und bei nicht ganz klaren Fällen Bedeutung, ausgeprägt bietet das Werner-Syndrom ein charakteristisches Bild, das unschwer zu erkennen ist.

1. D a s R o t h m u n d - S y n d r o m

Differentialdiagnostisch käme als erstes das Rothmund-Syndrom in Frage, mit dem das Werner-Syndrom früher für identisch gehalten wurde. Erst Oppenheimer und Kugel wiesen darauf hin, daß man zweierlei Krankheitsbilder vor sich habe. Greither hat eine umfassende Differentialdiagnose zwischen beiden Syndromen herausgearbeitet. Gemeinsam sind Befall von Haut und Augen und manche endokrinen Symptome, sowie eine, beim Rothmund-Syndrom geringer ausgeprägte, frühzeitige Alterung. Ein Hauptunterschied besteht in dem zeitlichen A u f t r e t e n der Krankheiten. Während das Werner-Syndrom erst in den 2. und 3. Lebensjahrzehnten manifest wird, macht das Rothmund-Syndrom schon i n d e n e r s t e n L e b e n s j a h r e n Erscheinungen. Es entwickelt sich schneller, um dann aber stationär zu bleiben. Im Gegensatz zum Werner-Syndrom findet man keine Schuppung der Haut und es treten dabei k e i n e H a u t g e s c h w ü r e auf. Es kommen keine so offensichtlichen p s y c h o p a t h o l o g i s c h e n S y m p t o m e vor; in Einzelfällen wurden Intelligenzdefekte beobachtet. Das Rothmund-Syndrom ist häufiger bei weiblichen Patienten.

2. D i e d i f f u s e S k l e r o d e r m i e

(Progressive Sklerodermie, Akrosklerose)

tritt vorwiegend bei älteren Patienten auf, und bevorzugt bei Frauen. Sie äußert sich ebenfalls in straffer jedoch

verhärteter Haut und Durchblutungsstörungen (Morbus Raynaud-artige Beschwerden). Es kann auch zu Ulcerationen an vorspringenden Knochen kommen. Der Verlauf ist chronisch fortschreitend. Die Haut kann im Gegensatz zum Werner-Syndrom t e i l w e i s e d u n k e l p i g m e n t i e r t sein. Die Sklerodermie wird heute zu den Kollagenosen und diese wiederum zu den Autoagressionskrankheiten gezählt. Sie ist eine fibrinoide Degeneration des Bindegewebes mit relativ schwacher entzündlicher Komponente. Die Unterschiede zum Werner-Syndrom sind vorwiegend auf dem Gebiet der Histologie. Bei der Sklerodermie ist die C u t i s v e r m e h r t, die Epidermis ähnlich papillenlos, das k o l l a g e n e B i n d e g e w e b e ist hypertrophiert und h o m o g e n i s i e r t. Es bestehen obliterierende Veränderungen an den Papillengefäßen, die elastischen Fasern sind fragmentiert. Die Sklerodermie tritt n i c h t f a m i l i ä r gehäuft auf.

Die Leitung der Sensibilität ist bei der Sklerodermie weitaus verlängert. Dagegen weist das EMG keinerlei wesentliche Unterschiede zum Werner-Syndrom auf.

Die P o i k i l o d e r m i e (Dermatomyositis) kommt nicht in Frage, da Teleangiektasien und Infiltrationen fehlen.

3. a) P r o g e r i a H u t c h i n s o n - G i l f o r d

Diese hat das Auftreten von Zwergwuchs, Altersatrophie, Schwund des Unterhautfettgewebes, Arteriosklerose und Akromikrie mit dem Werner-Syndrom gemeinsam. Damit vergesellschaftet können Skelettstörungen (Osteoporose und Deformitäten) sein; die Muskeln sind ebenfalls schlaff und hypoton. Als pathogenetische Ursache wird auf Grund autoptischer Untersuchungen die Hypophyse verantwortlich gemacht. Der wesentliche Unterschied zum Werner-Syndrom liegt im viel früheren Auftreten:

In den ersten Lebensmonaten, spätestens bis zum 3. Jahr. Schon in den ersten Lebensjahren treten schwerwiegende arteriosklerotische Veränderungen auf. Die Patienten sterben noch vor dem 20. Lebensjahr durch Coronarsklerose.

b) A k r o g e r i a G o t t r o n

ist eine mildere Form der Progeria Hutchinson-Gilford, bei der keine endokrinen und skelettalen Störungen auftreten. Sie wurde schon mit gering ausgeprägten Fällen von Werner-Syndrom verwechselt.

4. D y s t r o p h i a m y o t o n i c a
(Curschmann - Batten - Steinert)

Augenveränderungen (Cataracta myotonica) und Hauterscheinungen, frühzeitige Alterung, Muskelatrophien und endokrine Symptome (z.B. Hodenatrophie oder bei Frauen Menstruationsstörungen) sind gemeinsam. Auch tritt sie etwa im gleichen Lebensalter wie das Werner-Syndrom in Erscheinung und verläuft durch Jahre oder Jahrzehnte langsam fortschreitend. Die myodystrophischen und myotonen Symptome stehen jedoch im Vordergrund. Die ersten Erscheinungen treten häufig an den Beinen auf, später ist oft die gesamte Körpermuskulatur betroffen. An den Extremitäten sind die Lähmungen vorwiegend distal und oft asymetrisch. Die Eigenreflexe sind herabgesetzt, bzw. aufgehoben.

Die myotone Komponente tritt oft erst später auf.

Die elektrische Reizung ergibt eine myotone Reaktion, sowie quantitative Erniedrigung der Erregbarkeit, wobei die Chronaxie nicht erhöht ist. Charakteristisch ist eine "Facies myopathica".

Differentialdiagnostisch müßte man weiterhin noch das H a l l e r m a n n - S t r e i f f - S y n d r o m nennen,

mit Dyscephalie, Zwergwuchs, Hautatrophie, Hypotrichose, kongenitaler Katarakt und Zahnanomalien. Außerdem können gelegentlich auch Parallelen zum Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus vorkommen.

T H E R A P I E U N D P R O G N O S E

Da die Ursache des Werner-Syndroms noch nicht bekannt ist, kann die Therapie nur symptomatisch sein. Die U l c e r a erwiesen sich meist als therapieresitent. Hormangaben und hohe Vitamindosen hatten keine Erfolge. Hautverpflanzungen waren schon erfolgreich und in einigen Fällen konnte mit periaterieller Sympathektomie Besserung verschafft werden. Knoth, Baethke und Hoffmann konnten die anfangs torpiden Ulcera am Unterschenkel zur Abheilung bringen, nachdem der Diabetes beseitigt war. Bei den A u g e n v e r ä n d e r u n g e n kann durch eine Staroperation der Visus verbessert werden. Dabei kommt es jedoch häufiger zu postoperativen Komplikationen, wie z.B. Ulceration der Cornea, sekundäres Glaukom und Sehverlust. Der D i a b e t e s m e l l i t u s ist meist niedrig und insulinrefraktär. Mit Sulfonylharnstoff-Tabletten und Diät wurden schon Erfolge erzielt. - Die Patienten werden sehr f r ü h i n v a l i d e (vom 4. Lebensjahrzehnt an), auf Grund des Stars und der torpiden Ulcera. Verkalkungen der peripheren Gefäße machen in manchen Fällen sogar eine Amputation notwendig. Die Apathie, Antriebslosigkeit und Interesselosigkeit tragen mit zur B e r u f s u n f ä h i g k e i t bei. Die L e b e n s e r w a r t u n g wird v e r s c h l e c h t e r t durch die Arteriosklerose, Verkalkung einzelner Organe und Ligamente, außerdem Diabetes und Osteoperose und durch das Auftreten bösartiger Tumoren. Die Linsentrübungen können nach längerer Zeit zur vollständigen Erblindung führen.

DIE WICHTIGSTEN SYMPTOME DES WERNER-SYNDROMS

I. Äußere Erscheinung

1. Frühzeitige Alterung (praeseniler Habitus) Schwund der Muskulatur der Extremitäten bei normalem Rumpf.

   Frühes Ergrauen und Ausfallen der Haare. -
   Vogelgesicht
   Zahn- und Nägelveränderungen. -
   Hohe heisere Stimme.

2. Hautveränderungen

   Straffe Atrophie. -
   Hyperkeratose. -
   Ulcera am Unterschenkel, wo die Haut dem Knochen aufliegt.

3. Augenveränderungen

   Juvenile Katarakt.

II. Endokrine Störungen

Hypogonadismus
Calcium-Stoffwechsel-Störung führt zu Osteoporose, früher Arteriosklerose und lokalisierten Verkalkungen im Gewebe

Schilddrüsenstörungen

III. Psychische Störungen

Psychischer Infantilismus. -
Passive seelische Grundhaltung. -

IV. Familiäres Auftreten

V E R G L E I C H D E R A L T E R S E R S C H E I N U N G E N B E I M W E R N E R - S Y N D R O M mit den V E R Ä N D E R U N G E N beim N O R M A L E N A L T E R S P R O Z E S S

Es verdichten sich die Ansichten, daß es sich bei den beim Werner-Syndrom auftretenden Symptomen um Veränderungen handelt, die beim normalen Altersprozeß auch zu finden sind. Die Ursache des Alterns ist noch ungeklärt. Man kennt zwar inzwischen einige Symptome, die im Alter auftreten, wobei es schwierig zu unterscheiden ist, ob sie nur im Alter gehäuft zu finden oder unmittelbar altersbedingt sind.

Allgemeine Begleiterscheinungen des Alterns ist die Verkleinerung der Zellen und Organe. Sie werden atrophisch. Beim Werner-Syndrom wurden oft atrophische Organe gefunden.

I. ZU DEN T U M O R E N

Auf Grund des Auftretens von Tumoren (7% bzw. 9,7%) beim Werner-Syndrom, dachte man an eine Parallele zu dem Auftreten von Tumoren im fortgeschrittenen Alter. Die Tumoren des Alters sind vorwiegend Carcinome, beim Werner-Syndrom sollen Sarkome häufiger sein. (Perloff und Phelps) Nach einigen Statistiken sterben 17% der Menschen ab dem 50. Lebensjahr an einem Carcinom. Beim Werner-Syndrom scheint demnach die Tumorrate absolut in den Grenzen des Normalen zu liegen.

II. ZU DEN H A U T E R S C H E I N U N G E N

Während man beim Werner-Syndrom vorwiegend eine straffe Atrophie wie die der Sklerodermie antrifft, ist die Altersatrophie der Haut s c h l a f f. Die Haut ist im ganzen verdünnt, aber faltig. Histologisch kann man eine Umformung der kollagenen Fasern, die sich nun mit Elastica-Farbstoffen anfärben,

feststellen, während die elastischen Fasern in der oberen Cutis verschwinden oder verklumpen. Die kollagenen Fasern beim Werner-Syndrom sind bisher unauffällig, die elastischen Fasern vermehrt durchflochten und verknotet. Die Anhangsgebilde der Haut werden im Alter ebenso wie beim Werner-Syndrom atrophisch und verschwinden; es treten Pigmentverschiebungen auf. Dermatosen des Alters sind weiche Fibrome und Hyperkeratosen, die für das Werner-Syndrom charakteristisch sind. Störungen der peripheren Durchblutung an den unteren Extremitäten erzeugen die Atrophie blanche Milian, wobei es zu Dermoepidermitis, Pyodermia chronica et exulcerans kommen kann. Ähnlich treten beim Werner-Syndrom trophische Störungen und Ulcera auf.

III. ZU DER K A T A R A K T

Die senile Katarakt ist entweder subcapsulär in der hinteren Rinde (Schalentrübung), kann auch kombiniert mit Kernstar auftreten oder man findet in den jüngeren Linsenschichten streifenförmige Trübungen. Meist bleiben tiefere ältere Schichten, die einen geringeren Stoffwechsel haben, länger erhalten. Die Linse wächst lebenslänglich bis die Ernährung nicht mehr ausreicht. Beim Altersstar findet man einen erhöhten Cystinspiegel im Kammerwasser. Es scheinen ebenfalls Erbfaktoren eine Rolle bei der senilen Katarakt zu spielen, denn es gibt ganze "Starfamilien". Es erkranken meist beide Augen, wenn auch oft mit zeitlichen Differenzen.

Der Star beim Werner Syndrom ist meist flächenförmig, erfaßt vorwiegend die hintere Rinde und kann sich auch gelegentlich auf den Kern ausbreiten. Er tritt ebenfalls beidseitig und familiär gehäuft auf. Der Verlauf ist ähnlich dem der senilen Kern- und hinteren Schalentrübung.

IV. ZU DER OSTEOPOROSE

Während bei der Osteoporose des Hyperparathyreodismus eine Hypercalciämie und eine Hypophosphatämie vorherrscht, ist der Calcium- und Phosphatspiegel des Serums bei der Osteoporose des Cushing-Syndroms und bei der praesenilen und senilen Osteoporose weitgehend normal. Es handelt sich um den katabolen Effekt des Cortisols, bzw. das Fehlen der anabolen Wirkung der Geschlechtshormone, die eine Eiweißstoffwechselstörung zur Folge haben. Dadurch wird die Knochenmatrix nur mangelhaft gebildet. Bei der senilen Osteoporose sollen sämtliche Knochen besonders die der Extremitäten befallen sein, während bei der postklimakterischen Osteoporose und beim Cushing das Stammskelett bevorzugt ist. Beim Werner-Syndrom fällt eine überwiegende Lokalisation an den Extremitäten auf, die nicht als Inaktivitätsatrophie anzusehen ist, da auch Osteoporose des Schädeldachs vorkommt. (Knoth)

V. ZUM DIABETES MELITUS

Die Anlage zu einem Diabetes wird in der Gesamtbevölkerung zu 15-20% angenommen. Bei 1-2% wird sie manifest. Man unterscheidet den Insulinmangeldiabetes und den Gegenregulationsdiabetes (verursacht durch Überwiegen der antiinsulinären Faktoren, (wie z.B. Glucagon, Adrenalin, Thyroxin, Cortisol und STH). Der Gegenregulationsdiabetes tritt im Alter auf und zeichnet sich durch geringe Insulinempfindlichkeit, geringe Neigung zu Ketoacidose und gute Ansprechbarkeit auf perorale Antidiabetica (z.B. Sulfonylharnstoffderivate) aus. Es sind dies genau die Anzeichen, die Field und Loube als typisch für den Diabetes melitus beim Werner-Syndrom erklären, bei dem bisher eine Diabeteshäufigkeit von 20% festgestellt wurde.

VI. ZU DEN SCHILDDRÜSENSTÖRUNGEN

Das Myxoedem, die Schilddrüsenunterfunktion, führt zu trophischen Störungen, Erlöschen der Schweißsekretion, Arteriosklerose und frühzeitiger Alterung (in 60% wurden im Blut Antikörper gegen Thyreoglobulin nachgewiesen mit Hilfe der Praecipitationsmethode). Das Myxoedem führt zu Vitamin - A - Mangel, der Störungen der Haut, wie Keratosen usw. verursacht.
C o r r e n s +)(Jena) berichtet über Versuche mit dem Radiojodtest bei Alternden:

Die mittleren 24 Std. - "Uptake-Werte" nehmen im Alter ab, die 48 Std.-Werte der Urinausscheidung nehmen mit dem Alter zu, ebenfalls das proteingebundene Jod^{131}. Bei Knoth, Baethke und Hoffmann war der 48 Std.-Wert des PBJ auf 2,6% erhöht. (normal 0 - 0,25% der verabreichen Dosis /1)

+) Correns - J.J. (Jena) Kongreßbericht in der Zeitschrift für Alternsforschung - Band 19/Heft 1/April 1966.

II. T E I L

F a l l b e s c h r e i b u n g

Anamnese:

Es handelt sich um einen 45-jährigen Patienten, biologisches Alter ca. 70 Jahre, Größe: 168 cm, Gewicht: 48 kg.

Verheiratet: 5 Kinder. Die Anamnese konnte nur über die Ehefrau ermittelt werden, da der Patient auf Grund eines Meningioms unter Sprachstörungen litt.

Familienanamnese:

Mutter des Patienten ist 73 Jahre alt, gesund, nicht vorgealtert.

Vater: 46-jährig, verstorben, angeblich nach Erkältung, als deren Folge er sich eine Darmerkrankung, die mit Durchfällen einherging, zugezogen hatte. Über frühzeitige Alterung nichts bekannt.

Schwester des Vaters: 70 Jahre, gesund.

Bruder des Vaters: 56-jährig, nach Blinddarmoperation verstorben.

E i g e n a n a m n e s e :

Seit 1949 sei der Patient nie krankgewesen.

S o z i a l e A n a m n e s e :

Achtjähriger Volksschulbesuch ohne Wiederholung, 3 Jahre Berufsschule und Arbeit auf dem elterlichen Hof. Arbeitsdienst, mit 18 Jahren zum Militär, bis 1945 Militärdienst, Dienstgrad nicht bekannt, danach Kriegsgefangenschaft. Nach Entlassung Übernahme des elterlichen Hofes.

J e t z i g e A n a m n e s e :

Schon 1949 sei der Patient bereits so mager gewesen wie jetzt. Er habe sich seither nicht viel verändert. Das Gehen habe sich verschlechtert. Zunehmende Versteifung in den Beinen.

1947 schon 7 falsche Zähne im Oberkiefer. In den folgenden Jahren weiterer Zahnverfall. Jetzt nur noch 3 Zähne. Die Sprache sei erst seit 1 1/2 Jahren so schlecht, früher jedoch schon immer heiser.

Sehstörungen vor erstmals 10 Jahren bemerkt. Vor 1 1/2 Jahren habe er beim Holzhacken im rechten Arm einen einschießenden Schmerz verspürt, der seither, wie auch das rechte Bein, nicht mehr so kräftig sei. Er konnte seitdem nicht mehr schreiben, und die Sprache habe sich verschlechtert. Geistig sei er nicht beeinträchtigt.

B E F U N D :

Äußerer Eindruck: 45-jährig, stark vorgealterter Patient mit Vogelgesicht. Gesamte Körpermuskulatur besonders der Extremitäten reduziert. Äußere Genitalien atrophisch.

Haut: Dünn und atrophisch, liegt über den Gelenken, besonders auch im Bereich beider Füße unverschieblich der Unterlage auf. Am lateralen Fußrand beiderseitig ein trophisches Ulcus, trophische Störungen der Nägel. Das Unterhautfettgewebe reduziert, Hyperkeratosen.

Kopf und Hals frei beweglich, nicht klopfschmerzhaft. NAP frei. Zunge feucht, nicht belegt, glatt. Zähne bis auf 3 fehlen, Mundschleimhaut atrophisch gut durchblutet. Rachenring reizlos. Gesichtsschädel erscheint, wahrscheinlich durch die Atrophie des zahnlosen Ober- und Unterkiefers gegenüber dem übrigen Schädel zu klein.

Mikrostomie. Spontane Septumperforation in der Nase. Trommelfell reizfrei. Im Pharynxbereich atrophische Schleimhaut. Der Larynx unauffällig.

T h o r a x : Herz unauffällig. RR 140/ 90, Puls 84 /min.

EKG: Sinusrhythmus. Altersabw. Steiltyp. Kein verwertbarer pathologischer Befund.

Herz und Lunge röntgenologisch o.B.

A b d o m e n : Straffe Bauchdecken. Dorsolateral rechts 2 Fibrome (histologisch nachgewiesen). Extremitäten: Gelenke in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt. Fußpulse zu tasten.

A u g e n b e f u n d : Fortgeschrittene Cataract beiderseitig mit Visus herabgesetzt auf 1 / 35. Fundus wegen Linsenvertrübung nicht beurteilbar.

Hirnnerven abgesehen von II (Gesichtsfeldprüfung nicht möglich) intakt.

R e f l e x e : TSR, BSR und RPR beiderseits sehr lebhaft. Knipsreflex, Trömner und Babinski negativ. Bauchhautreflexe nicht sicher auslösbar. PSR und ASR beiderseits mit kloniformen Nachzuckungen.

Motilität: Muskulatur reduziert. Keine umschriebenen Atrophien, kein Fasciculieren. Grobe Kraft reduziert. Halbseitenparese rechts. Beim Beinvorhalteversuch vorzeitiges Absinken des rechten Beins. Zehengang nur links möglich. Beweglichkeit in den Gelenken eingeschränkt.

Tonus erscheint seitengleich an oberen wie unteren Extremitäten spastisch erhöht, wobei dies auch durch eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit hervorgerufen sein kann. Kein Fibrillieren.

Sensibilität erscheint nicht gestört.

Koordination: Bradydiadochokinese, Gang unsicher, steif, rechtes Bein hinkend.

P s y c h i s c h : Sprachverständnis erhalten. Schrift gestört. Eine exakte Intelligenzprüfung nicht möglich. Das Verhalten ist der Situation angepaßt. Aufträge werden ausgeführt. Patient ist im Ausdruck sehr lebhaft.

Elektroencephalogramm : Abnormes EEG. Grundtätigkeit über der rechten Hemisphäre, etwas unregelmäßig, frequenzlabil, links weitgehend durch langsamere Potentiale des Theta- und Deltabereiches überlagert, und auch auf 6 - 7 /sec. verlangsamt. Links vorne Projektion regelmäßiger hoher Delta-Gruppen, vereinzelt auch Streuung nach rechts. Maximum der diffusen langsamen Wellen mehr temporal.

Carotisangiographie links: Raumbeschränkung links coronar cortexnah (Meningiom).

L a b o r b e f u n d e :

BKS : 50 / 74

Blut : Hb 78, Index: 1,03

Erys : 3. 820.000,

Leukos : 7.000

davon Stab. : 2%

Seg. : 60%

Eos. : 1%

Lymphos. : 37%

Harnstoff : 38,5 mg %

Blut-Calcium : 10,1 mg %

Blutzuckertagesprofil
(nach Hagedorn - Jensen)

Nüchtern :	111 mg %
	89 mg %
nach 1 3/4 Std.	93 mg %
nach 2 3/4 Std.	94 mg %

-.-

Urin : sauer, Eiweiß negativ, Zucker negativ
Sediment: vereinzelt Leukos, Harnsäure

Fermente:		
	CPK	0,16 E
	SGOT	7 E
	SGPT	14 E
	LDH	126 E

Serologie : MKR : negativ
Cardiolipin KBR : negativ
Cardiolipin Mikroflockungstest : negativ

Hormone : 17 - Hydroxycorticosteroide : 4,9 mg / Tag = normale Ausscheidung der Cortisonabbauprodukte.

17 - Ketosteroide : 9,6 mg / Tag = Androgenausscheidung an der unteren Grenze der Norm - vermindert.

Röntgenbefunde :

Schädel in 2 Ebenen : ohne Befund

Thoraxorgane Herz und Lunge : ohne Befund

Ober- und Unterschenkel : keine Gefäßverkalkungen erkennbar.

E l e k t r o m y o g r a m m :

Adductor poll. rechts :

Fibrillieren negativ, bei maximaler Willkürinnervation : normales Aktivitätsbild.

I n t e r o s s e i III / IV rechts :

Fibrillieren (+), ein Aktivitätsbild mit gezielter Willkürinnervation ließ sich nicht ableiten.

Flexor carpi radialis rechts :

Fibrillieren negativ, Aktivitätsbild unauffällig.

Biceps brachii rechts :

Fibrillieren (+), Aktivitätsbild gelichtet mit im Durchschnitt nicht wesentlich veränderten Parametern.

Tibialis anterior rechts :

Fibrillieren negativ, im Aktivitätsbild hochpolyphasisch im Durchschnitt verschmälerte Aktionspotentiale im Sinne eines Myopathiebildes.

Tibialis anterior links :

Fibrillieren negativ, ebenfalls hochpolyphasische verschmälerte AP ' s.

Beurteilung :

In bestimmten Muskelabschnitten der Unterschenkelstrecker Myopathiebild, wahrscheinlich sekundäre Myopathie, mit Zeichen sekundärer Denervierung im Bereich der Arm- und Handmuskulatur. Allgemein auffällig, daß sich in bestimmten Muskelabschnitten keine Aktionspotentiale ableiten ließen

V E R L A U F

Aufnahme am 16.12.1964 in der Nervenklinik. Während einer mehrwöchentlichen Beobachtungszeit, erwies sich der Patient als situationsangepaßt und krankheitseinsichtig.

Befund nach einem Monat: BKS 14 / 41

Urin: Eiweiß: Spur; einige Bakterien; mehrere Epithelien.
Blutbild: Leukos: 10.400

Sonst Befunde unverändert.

Verlegung am 1.2.1965 in die Neurochirurgie zur Operation des Meningioms: Faustgroßes Meningiom en plaques im Coronarbereich, das sich 7-8 cm keilförmig in die Tiefe erstreckt. Totalentfernung.

Histologisch: Meningiomgewebe mit vorherrschend spindelförmigen Zellen in groben Bündeln, dazwischen knospenartige Strukturen mit Schichtungsgebilden, an anderen Stellen mit Polymorphie der Kerne und vereinzelt Mitosefiguren.

Postoperativer Verlauf störungsfrei, die rechtsseitige Hemiparese bildete sich zurück.

Entlassung am 15.2.1965

-.-

K u r z e Z u s a m m e n f a s s u n g

Es handelt sich um ein typisches Werner-Syndrom mit Voralterung, Hautatrophie, Hyperkeratosen, Ulzera, fortgeschrittene Katarakt beiderseits. Das Blutcalcium war normal. Die Verminderung der 17 Ketosteroide ist uncharakteristisch und kann nicht im Sinne einer primären Unterfunktion von Gonaden oder Nebennierenrinde gewertet werden. Das EMG zeigte ein Myopathie-

bild, wobei sich in bestimmten Muskelabschnitten keine Aktionspotentiale ableiten ließen. Das EEG wies eine unregelmäßige frequenzlabile Grundtätigkeit auf. Im Alter findet man ebenfalls unregelmäßigere langsamere Tätigkeit vor. Der Patient hatte außerdem ein Menigiom und zwei Fibrome in der Hüftgegend. Ein weiteres Menigiom beschrieb E.F. M o g e n s e . Sonst wurden, soweit mir bekannt, beim Werner-Syndrom bisher keine Hirntumoren hervorgehoben.

Abschließend ist zu sagen, daß zwar die Beobachtungen von Tumoren beim Werner-Syndrom in den Grenzen der Norm liegen, daß jedoch den Geschwülsten beim Morbus Werner erst in letzter Zeit Aufmerksamkeit geschenkt wurde im Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten der Tumoren im Alter. Somit bleibt abzuwarten, ob die Tumorrate nicht noch weiterhin steigt.

L I T E R A T U R N A C H W E I S

BAUER, J.M. and CONN, J.W.	Werner's syndrome: A study of adrenocortical and hepatic steroidal metabolism. Texas State, J. Med. 49 : 882 : 887 (Dec.) 1953
BENEDETTI, G.	Zur Psychopathologie des Werner-Syndroms. Confinia neur.(Basel) 13 : 27 - 37, 1953
BRAUN, W.	Leipzig : Alter und Haut
BOYD, M.W.J. and GRANT, A.P.	Werner's syndrome (progeria of the adult): Further pathological and biochemical observations. Brit. M.J. 2 : 920 - 925 (Nov.) 1959
ELLISON, D.J. and PUGH, D.W.	Werner's syndrome Brit. M.J. 2:237-239 (July) 1955
FIELD, J.B. and LOUBE, S.	Observations concerning the diabetes mellitus associated with Werner's syndrome. Metabolism, 9 : 118-124 (Feb.) 1960
GREITHER, A.P.	Über das Rothmund- und Werner-Syndrom, Archiv für klin. u. exper. Dermatologie 201:423-445 (Part II-III) 1955
IRWIN, G.W. and WARD, P.B.	Werner's syndrome : Report of two cases. Am.J.Med. 15 : 266-271 (Aug.) 1953
KNOTH, W. - BAETHKE, R. - HOFFMANN, L.	Über das Werner-Syndrom: Hautarzt April 1963
KORTING, G.W.	Fehlbildungen der Haut, Formenkreis der Progerie
MEADER, G.	Le syndrome de Rothmund et le syndrome de Werner. Ann. oculist. (Paris) 182:809-854 - 1949
MOGENSE, E.F.	Meningioma of the convexity of the cerebral hemisphere in a patient with Werner's syndrome. Mgeskr. Laeg. 115:18 - 21 (Jan.) 1953
MÜLLER, L. and ANDERSON, B.	Werner's syndrome. Acta Medica Scandinavia 283:1 - 17 (Suppl.) 1953

OPPENHEIMER, B.S. and KUGEL, V.H.	Werner's syndrome. Tr. A. Am. Phys. 49:359:370 1934
OPPENHEIMER, B.S. and KUGEL, V.H.	Werner's syndrome. Report of the first necropsy and of finding a new case Am.J.M.Sc. 202:629 - 642, 1941
PERLOFF, J.K. and PHELPS, E.T.	A review of Werner' syndrome: With a report of the second autopsied case. Ann. Intern. Med. 48 : 1205 - 1220, 1958
PETROHELOS, M.A.	Amer. J. Ophtal.III, 56 - 941 - 1963
ROHRER, H. und DOEPFMER, R.	Über elektromyograph. u. psychische Befunde beim Werner-Syndrom. Arch. Psychiatric 207 - 269, 1965
ROTHMUND, A.	Über Cataract in Verbindung mit einer eigentümlichen Hautdegeneration. Albrecht v. Graefes Archiv Ophtal.14 (I) 159, 1868
SCHOTT, J., and DANN, S.	Werner's syndrome. New England, J.Med. 240:641-644 (april) 1949
SMITH, R.C. - WINER, L.H. and MARTEL, S.	Werner's syndrome. AMA Arch. Dermat. 71:197 - 204, 1955
THANNHAUSER, S.J.	Werner's syndrome and Rothmund's syndrome: Two types of closely related heredo-familial atrophic dermatosis with juvenile cataracts and endocrine features. Ann. Int. Med. 23:559-629, 1945
TURNBRIDGE, R.E., R.N. TATTERSALL, D.A. HALL, W.T. ASTBURY and R. REED	Clin. Sci. 11, 315 (1952)
VALERO, A. and GELLEI, B.	Retinitis pigmentosa, hypertension and uremia in Werner's syndrome: Brit. M.J. 2:351, 1960
WERNER, O.	Über Katarakt in Verbindung mit Sklerodermie. Thesis, Kiel, 1904

L E H R B Ü C H E R :

DENNIG	Lehrbuch der Inneren Medizin (1966) Georg-Thieme-Verlag Stuttgart
KELLER-WISKOTT	Lehrbuch der Kinderheilkunde (1961) Georg Thieme-Verlag Stuttgart
SCHEID	Lehrbuch der Neurologie (1963) Georg Thieme-Verlag Stuttgart
SCHETTLER, G.	Alterskrankheiten (Taschenbuch für Ärzte und Studenten) (1966) Georg Thieme-Verlag Stuttgart

A b b i l d u n g e n

Werner-Syndrom bei 45-jährigem Patienten:

Abb. 1 Frühzeitiges Ergrauen, Vogelgesicht, beidseitige Katarakt

Abb. 2 Vater des Patienten

Abb. 3 und 4 Patient früher

Abb. 5 Vogelgesicht

Abb. 6 Mikrostomie und Zahnausfall

Abb. 7 und 8 Schmale und dünne Extremitäten bei normalem Rumpf

Abb. 9 Hyperkeratosen und Nagelveränderungen am Fuß

Abb. 10 Fibrome

Abb. 2

Abb. 3

Abb. 4

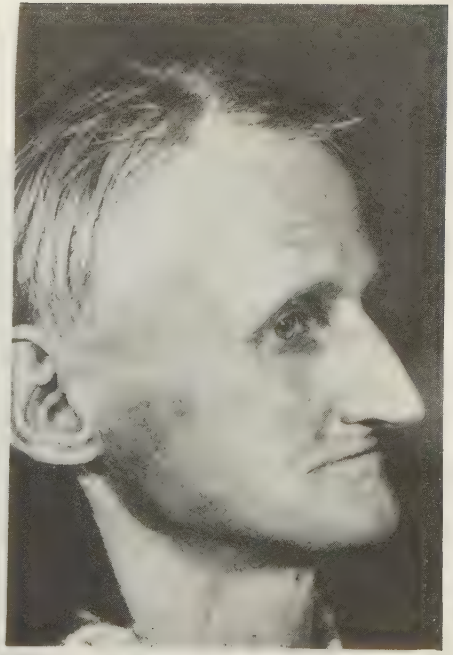


Abb. 5

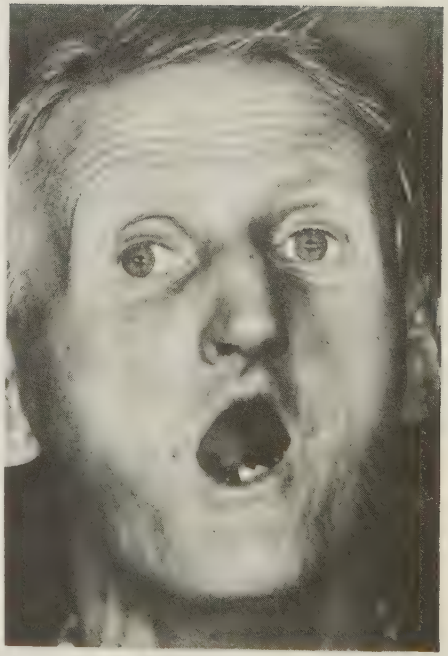


Abb. 6

Abb. 7

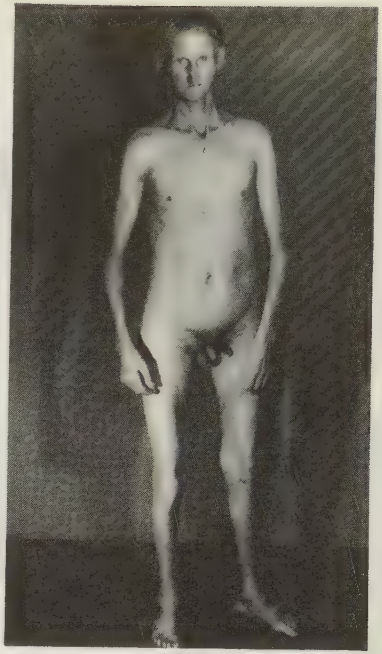
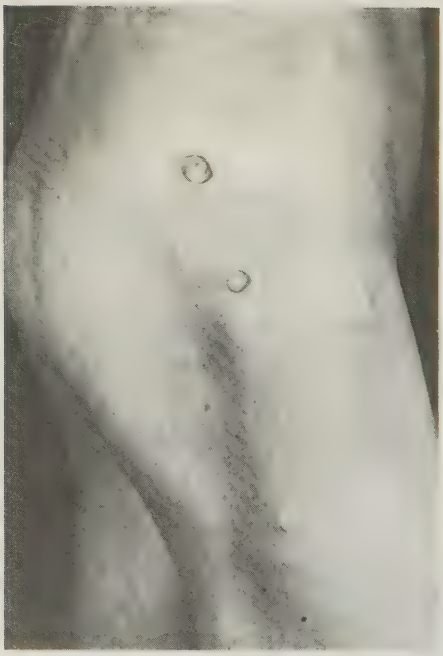


Abb. 8

Abb. 9



Herrn Professor Dr. Frick danke ich sehr herzlich für das interessante Thema und dafür, daß er immer Zeit und Verständnis für meine Fragen hatte.

Ein Großteil der Photographien wurde mir freundlicherweise von der Dermatologischen Klinik der Universität München überlassen, wofür ich sehr dankbar bin.

L e b e n s l a u f

Am 30.11.1941 bin ich als Tochter von Architekt Otto Rubensdörffer (gest. am 6.4.1941) und Frau Helene geb. von Langsdorff in Pforzheim geboren.

Ab Herbst 1948 besuchte ich die Schule in Pforzheim und bestand dort das Abitur im Frühjahr 1961.

Im Sommersemester 1961 begann ich mein Studium an der Universität Freiburg im Breisgau und legte dort im April 1962 das Vorphysikum und im Oktober 1963 das Physikum ab. Ab Wintersemester 1963/64 folgte der klinische Teil an der Universität München, der mit dem Staatsexamen nach dem Wintersemester 1966/67 in München beendet wurde.